
Barn og tuberkulose – diagnostikk, behandling og oppfølging

DIAGNOSTIKK OG BEHANDLING

MARTIN HANDELAND*

Email: mhand@online.no

KARL-OLAF WATHNE

Email: wathne@zenith.no

Seksjon for infeksjonssykdommer

Barnesenteret

Ullevål sykehus

0407 Oslo

* Nåværende adresse:

Barnesenteret

Sentralsykehuset i Vestfold

3116 Tønsberg

Barnemedisinsk avdeling

Forekomsten av tuberkulose har økt på verdensbasis siden 1980-årene. I hovedsak som en følge av migrasjon har forekomsten blant barn i Norge også økt. I mars 2000 var en gruppe barneleger samlet til et lukket fagseminar for å diskutere og komme med anbefalinger om den kliniske håndteringen av tuberkulose hos barn.

Anbefalingene er basert på gjeldende britiske, europeiske og amerikanske retningslinjer. To norske anbefalinger om tuberkulose i den generelle befolkning ble også vurdert.

Epidemiologiske data fra Norge og kliniske karakteristika ved tuberkulose hos barn gjennomgås innledningsvis. Deretter diskuteres og gis anbefalinger om diagnostiske prosedyrer, kjemoprofylakse, forebyggende kjemoterapi og kjemoterapi hos barn. I oppfølgingen av barn med tuberkulose spiller de lokale helsemyndighetene en sentral rolle. Betydningen av et godt samarbeid mellom første- og annenlinjetjenesten understrekes.

Tidlig diagnose og adekvat behandling av tuberkulose er nødvendig for å redusere dødelighet og sykkelig av sykdommen. Disse anbefalingene kan bedre håndteringen av pasientene.

Etter et jevnt fall i antall tuberkulose tilfeller i industriland fra 1950-årene og frem til slutten av 1980-årene har man de siste ti år igjen sett en økning av tuberkulosen verden over. Ifølge Verdens helseorganisasjons (WHO) årsrapport fra 1999 er en tredel av jordens befolkning smittet (1). Økningen i forekomst er relatert til flere faktorer. Tuberkulose reaktiveres hyppig hos individer som er infisert med humant immunsviktvirus (HIV), noe som har ført til en sterk økning av sykdommen i HIV-endemiske områder. Myndighetenes manglende evne eller vilje har ført til at tuberkulosekontrollprogrammer ikke blir prioritert i disse lands helsepolitikk, blir svekket eller forsvinner. Tuberkulosekontrollprogrammene er mange steder ikke blitt fulgt opp av ansvarlige helsearbeidere (2 – 4).

I Norge har ikke økningen totalt sett vært så uttalt, men man har hatt en relativt markert økt hyppighet av sykdommen blant innvandrere i 1990-årene (5). Det er også forventet at økt levealder vil gi høyere reaktiveringsfrekvens. Med dette som utgangspunkt ble det i Oslo i mars 2000 etter initiativ fra Seksjon for infeksjonssykdommer ved Barnesenteret, Ullevål sykehus, arrangert et lukket fagseminar vedrørende diagnostikk, behandling og oppfølging av tuberkulose hos barn. Målet var å etablere felles retningslinjer vedrørende ivaretagelse av denne pasientgruppen, basert på deltakernes egne erfaringer og internasjonale anbefalinger. I artikkelen oppsummeres konklusjonene fra møtet.

Materiale og metode

Deltakerne på fagseminaret var spesielt inviterte barneleger og annet fagpersonell fra hele landet med særlig interesse for og kunnskap om tuberkulose hos barn. I tillegg var en barnelege fra London til stede. Han var med i gruppen som i 1998 publiserte britiske anbefalinger vedrørende behandling av tuberkulose (6). Disse anbefalingene har vært retningsgivende for våre forslag til behandling, men vi har også gjennomgått amerikanske anbefalinger (7 – 9) samt en nylig publisert europeisk anbefaling (10). Tuberkuloseutvalget i Norsk forening for lungemedisin utgav i 1994 (revidert i 1998) en utredning vedrørende oppfølging, utredning og behandling av tuberkulose (11). Denne utredningen tar opp flere forhold som vedrører barn og tuberkulose. Bjartveits bok om tuberkulosekontroll står også sentralt i norsk tuberkuloseomsorg, og har vært brukt under arbeidet (12).

Resultater

Antall meldte tilfeller av tuberkulose i Norge har ligget på rundt 250 i 1990-årene (5). I perioden 1996 – 99 hadde man totalt 73 tilfeller av nydiagnostisert tuberkulose blant barn under 15 år, hvorav 50 var førstegenerasjons innvandrere. Noen av utfordringene rundt disse tilfellene er gjennomgått i en tidligere artikkel i Tidsskriftet (13). Samtidig infeksjon med HIV er så langt ikke blitt oppdaget blant barn i Norge. På bakgrunn av økende tuberkuloseforekomst internasjonalt må vi regne med noe tilsvarende også i Norge. I en slik situasjon er det ønskelig med anbefalinger som er spesifikke for barn. Antall tilfeller av tuberkulose blant barn i Norge er imidlertid fortsatt lavt. Det betyr at de kliniske erfaringene er begrensede og at norske anbefalinger bør være i samsvar med internasjonale.

Omtrent 40 % av immunkompetente barn under ett år som blir smittet utvikler røntgenologisk påvisbar pulmonal tuberkulose (3). Tilsvarende for barn mellom ett og ti år er 24 % og for barn mellom 11 og 15 år 16 %. Hos de minste tar det ofte kort tid fra primærinfeksjon til sykdom utvikles (3). Dette i motsetning til hos voksne, der kun 5 – 10 % av de smittede utvikler tuberkuløs sykdom, og ofte flere måneder eller år etter primærinfeksjonen. Barn med tuberkuløs sykdom har sjelden kaverner, utskiller sjelden tuberkelbasiller og er derfor sjelden smitteførende. De smittede barna utgjør imidlertid et betydelig reservoar av tuberkelbakterier, og i voksen alder kan de få reaktivering og sykdom. I barnegruppen er det lavest prevalens i alderen 5 – 14 år. Tall fra USA viser at omtrent 60 % av alle tuberkulosestilfeller blant barn oppstår i aldersgruppen under fem år, og at barn totalt sett utgjør 5 – 6 % av påviste tuberkulosestilfeller per år (14).

Tuberkulose blir diagnostisert enten på bakgrunn av symptomer på pulmonal eller ekstrapulmonal sykdom eller i forbindelse med smitteoppsporing etter diagnostisert tuberkulose hos en voksen. I hele barnegruppen forekommer ekstrapulmonal sykdom i 25 – 35 % av tilfellene. Alvorlig ekstrapulmonal sykdom er vanligst hos barn under fire år. Meningitt eller disseminert sykdom utvikles hos 0,5 – 2 % av de smittede (3). I Storbritannia er gjennomsnittsalderen for disseminert sykdom ett år og for meningitt to (Vas Novelli, Great Ormond Street Hospital, London, personlig meddelelse). Tegn på pulmonal tuberkulose kan variere innen barne- og ungdomspopulasjonen. Det er ofte lite ekspektorat, og selve prøvetakingen er vanskelig. Det er ofte mer patologiske funn ved lungerøntgen enn det funn ved klinisk undersøkelse skulle tilsi. Bakteriemengden ved manifest sykdom er lavere hos barn enn hos voksne. Risikoen for å utvikle sekundær resistens er derfor også lavere hos barn. Utvikling av resistens skyldes i hovedsak at legen forskriver ufullstendig medikamentkombinasjon, at pasienten ikke tar medikamentene som foreskrevet eller at enkelte medikamenter ikke er tilgjengelige.

Diagnostikk

Påvisning av tuberkelbakterien gir sikker diagnose. Dette oppnås imidlertid bare i opptil 50 % av tilfellene ved pulmonal tuberkulose, barn sett under ett. Diagnostisering av tuberkulose hos barn må derfor som oftest baseres på vurderinger av epidemiologiske og kliniske funn, radiografi og tuberkulintest (14). Allmennleger har et særlig ansvar for smitteoppsporing rundt indekspatienten i husstander der det er påvist tuberkulose hos voksne. Langvarig hoste og redusert allmenntilstand hos innvandrerbarn bør også få legen til å tenke tuberkulose tidlig. Tuberkulintesting og røntgendagnostikk kan iverksettes lokalt, men barnet må henvises til barneavdeling eller barnepoliklinikk dersom det er tvil om videre tiltak. Vi omtaler her kort metoder og momenter av særlig relevans når det gjelder barn.

Det finnes en rekke årsaker til falskt positive og falskt negative prøver. Feilkildene synes minimalisert ut fra de rutinene som er etablert her i landet. Pirquetmetoden anbefales derfor fortsatt brukt til tuberkulintesting i Norge (15, 16). Klassifisering av tuberkulinreaksjoner er angitt i tabell 1. Hos barn forekommer anergi i opptil 50 % av tilfellene ved miliær og sentralnervøs tuberkulose, samt ved samtidig infeksjon med humant immunsviktvirus.

Det vanskeligste punktet i forhold til påvisning av tuberkelbakterien hos barn er å få tak i representativt materiale. Dessuten er antall bakterier hos barn lavere enn hos voksne. Hvis ekspektoratprøve kan gjennomføres, bør dette være første metode. Gastrisk aspirat anbefales som hovedmetode hos barn under 10 – 12 år. Ved vel gjennomført prosedyre (tab 2) vil man ved taking av fastende morgenaspirat i tre påfølgende dager kunne påvise tuberkelbasiller hos henholdsvis 30 – 40 % av skolebarn og 70 % av førskolebarn med lungetuberkulose (17). Det er viktig å ta prøven tidlig om morgenen, slik at man unngår fortykningseffekten av spyttet som blir svelget etter oppvåkning. Det er også vesentlig å pH-nøytralisere løsningen så fort som mulig, da surheten ellers destruerer bakteriene. I tabell 3 er oppgitt metode for taking og forsendelse av viktige prøvematerialer.

Tabell 2

Prosedyre for gastrisk aspirat, modifisert etter Starke (3)

Gjennomføres rett etter oppvåkning om morgenen, minst åtte timer etter siste måltid
Pasienten sederes lett, eksempelvis med midazolam
Nasogastrisk sonde plasseres. Klinisk/auskultatorisk plasseringskontroll
Mageinnholdet aspireres i en 50 ml sprøyte og overføres til en steril beholder 50 – 75 ml sterilt vann (ikke saltvann) settes ned på sonden, hvoretter det på ny aspireres
Dette aspiratet tilsettes det første
Nøytraliser oppsamlet væske med 10 % NaHCO ₃ -løsning til pH 7 (urinstiks)
Materialet sendes til mikrobiologisk laboratorium for mikroskopi, dyrking med resistensbestemmelse og eventuelt genteknologisk påvisning

Tabell 3

Noen aktuelle prøvematerialer med prosedyrer for taking og forsendelse ved mistanke om tuberkulose hos barn

Prøvemateriale	Aldersgruppe	Prosedyre/forsendelse	Merknader
Ekspektorat	> 10 – 12 år	Instruksjon om bronkial hoste	Minst tre (maksimalt 5 – 6) morgenprøver 5 – 10 ml prøvemateriale
		Provokasjon: Inhalasjon av 2 – 4 ml hypertont saltvann (29 mg/ml = 500 mmol/l)	Minst tre (maksimalt 5 – 6) morgenprøver 5 – 10 ml prøvemateriale
Gastrisk aspirat	< 10 – 12 år	Se tabell 2.	Tre fastende morgenprøver
Urin	Alle	40 ml morgenurin uten tilsetning sendes	3 påfølgende dager
Blod	Alle	10 ml i heparinisert prøveglass (ikke EDTA) eller – spesialmedium for mykobakterier (BACTEC)	-
Prøver fra andre kropps-væsker (spinalvæske, pleura, perikard, peritoneum etc.)	Alle	Desinfisere hud med alkoholholdig løsning Hente ut minst 10 – 15 ml væske (minimum 2 ml spinalvæske)	
<i>Forsendelse:</i>			
<ul style="list-style-type: none"> • – sterilt glass eller • – inokulere direkte i dyrkingsmedium eller • – ha på bomullspensel i transportmedium (Stuart) 			

Tuberkulose kan påvises ved flere metoder. Ved direkte mikroskopi varierer sensitiviteten ved denne metoden i forhold til mikroskopørens erfaring og antall bakterier i preparatet. Hos barn er antall bakterier ofte lavt, slik at påvisning ved mikroskopi vanskeliggjøres. Direkte mikroskopi er likevel viktig å gjennomføre siden man ved denne metoden umiddelbart kan påvise de mest smittsomme pasientene. Ved genteknologiske metoder kan man analysere prøvematerialet i løpet av ett døgn. Metodene er standardisert for respiratorisk materiale og kan brukes på ekspektorat, materialer fra bronkoskopi samt gastrisk aspirat. Tilbud om genteknologisk påvisning av Mycobacterium tuberculosis finnes ved Ullevål sykehus, Rikshospitalet, Vestfold sentralsykehus, Haukeland Sykehus og Regionsykehuset i Trondheim (april 2000). Dyrking er den mest sensitive og spesifikke metode og må alltid gjennomføres. På grunn av bakterienes langsomme replikasjon kan det imidlertid ta minst åtte uker før det er synlig vekst. Resistensbestemmelse må foretas parallelt med dyrkingen.

Behandling

Behandling av tuberkulose hos barn skjer i hovedsak medikamentelt. Det rapporteres om 0 – 3 % tilbakefall ved adekvat behandling av tuberkulose forårsaket av følsomme bakterier (6). Profylaktisk behandling av smitteeksponerte og omslagere kan effektivt forhindre utvikling av sykdom (10). Tuberkelbakterien er langsomtvoksende, med en replikasjonstid på 24 – 48 timer. Dette medfører at behandlingen blir langvarig. Imidlertid betyr det også at man kan administrere medikamentene to eller tre ganger i uken med tilsvarende effekt som ved daglig dosering.

I den europeiske anbefalingen skiller man mellom kjemoprofylakse som behandling etter smitteeksponisjon uten tegn til infeksjon (negativ tuberkulintest), forebyggende kjemoterapi hos smittede barn (positiv tuberkulintest) og kjemoterapi hos syke barn (positive kliniske funn og/eller funn av bakterier) (10). Smitteeksponisjon er definert som nær kontakt med smitteførende (mikroskopipositivt ekspektorat) individ i samme husstand. Ved kjemoprofylakse og forebyggende kjemoterapi er standardregimet isoniazid i behandlingsdose (5 mg/kg/dag) i seks måneder. Isoniazid (5 mg/kg/dag) og rifampicin (10 mg/kg/dag) i tre måneder har trolig tilsvarende effekt (6). Man kan også bruke intermitterende behandling i form av isoniazid 15 mg/kg tre dager i uken. Direkte observert behandling bør vurderes.

Uvaksinerte barn under to år som har eller har hatt nær kontakt med smitteførende bør få kjemoprofylakse (tab 4). Profylaksen skal gis uavhengig av tuberkulinstatus. To måneder etter siste kontakt med smitteførende individ tas lungerøntgen og det settes ny pirquet. Dersom begge deler er negative, avsluttes behandlingen og barnet vaksineres. Dersom pirquetprøven er blitt positiv, fullføres behandlingen (se omslagerbehandling). Dersom det er funn på lungerøntgen, iverksettes kjemoterapi. Dersom kjemoprofylakse startes i neonatalperioden og avsluttes etter to måneder, må det settes en ny pirquet også seks måneder etter siste kontakt med smitteførende individ. Dette fordi nyfødte har en forsinket utvikling av cellemediert immunitet og derfor kan utvikle tuberkulinpositivitet så sent som seks måneder etter smitte (7). Barn med HIV-infeksjon eller annen form for immunsvikt skal, uavhengig av alder, ha kjemoprofylakse etter nær kontakt med smitteførende (6).

Tabell 4

Forslag til kjemoprofylakse ved kontakt med smitteførende individ

Gruppe	Tid etter siste kontakt med smitteførende individ	Undersøkelse	Resultat	Tiltak
Barn under 2 år eksponert for smitteførende individ	Umiddelbart	Tuberkulintest	Positiv eller negativ	Isoniazidbehandling iverksettes
	To måneder	Tuberkulintest	Positiv tuberkulintest	Kjemoprofylakse fullføres
		Lungerøntgen	Negativ lungerøntgen	Tuberkulinkontroller avsluttes
		Negativ tuberkulintest	Positiv røntgen	Kjemoterapi
		Negativ test og røntgen	Seponere medikamenter	Gi vaksine
	Seks måneder (bare der tuberkulintest var negativ ved kontroll etter to måneder)	Gjenta tuberkulintest	Superinfisert	Isoniazid seks måneder
		Negativ/BCG-reaksjon	Avslutte kontroller	
Barn med HIV/AIDS eller annen immunsvikt eksponert for smitteførende individ			Isoniazid seks måneder Langtidsoppfølging	

Hos vaksinerte barn under to år som har eller har hatt nær kontakt med smitteførende, bør det settes pirquet. Dersom initial pirquetprøve viser superinfeksjon (tab 1), bør det startes forebyggende kjemoterapi (tab 5). Dersom initial pirquetprøve er forenlig med reaksjon etter BCG (tab 1), bør testen gjentas etter to måneder. Forebyggende kjemoterapi avventes. Dersom testen etter to måneder viser superinfeksjon, bør forebyggende kjemoterapi iverksettes. Ved patologiske funn på lungerøntgen, oppfattet som tuberkulose, bør det iverksettes full kjemoterapi.

Tabell 1

Klassifisering av tuberkulinreaksjoner, modifisert etter Øvreberg (15)

AP = Adrenalin pirquettest
Tuberkulinreaksjonene må tolkes med varsomhet!
AP – (negativ): 0 – 1 mm infiltrat

AP ? (tvilsom): 2 – 3 mm infiltrat
AP + (positiv): 4 mm infiltrat
Vesikuløs eller lymfangittisk reaksjon regnes alltid som positiv
BCG-reaksjon:
AP 5 – 8 mm (spredning 0 – 12 mm)
Omslager:
Uvaksinert, tidligere AP – : 4 mm infiltrat
Superinfisert:
BCG-vaksinert:
Økning av infiltrat 4 mm i forhold til tidligere kjent pirquetprøve
Ingen tidligere kjent pirquetprøve: Infiltrat 10 med mer

Tabell 5

Forslag til forebyggende kjemoterapi hos barn under 16 år ved omslag eller superinfeksjon

Gruppe	Alder	Undersøkelse	Resultat	Tiltak
Vaksinerte i nær kontakt med smitteførende	< 2 år	Initial tuberkulintest	Superinfeksjon	Isoniazid i 6 måneder
			BCG-reaksjon	Ingen
			Superinfeksjon	Isoniazid i 6 måneder
		Tuberkulintest 2 måneder etter siste kontakt med smitteførende	Uendret	Kontinuere forebyggende kjemoterapi ved initial superinfeksjon Avslutte kontroller ved initial BCG-reaksjon
				Lungerøntgenkontroll
Nære kontakter av smitteførende individ Fibrotiske lesjoner påvist ved røntgen thorax	2 år	Tuberkulintest (2 – 3 måneder etter siste kontakt med smitteførende individ)	Omslager eller superinfisert	Isoniazid i 6 måneder Lungerøntgenkontroll
Immigrasjonsbarn, inklusive adopterte Miljøundersøkte rundt indekspasient	Alle	Tuberkulintest	Omslager eller superinfisert	Isoniazid i 6 måneder Lungerøntgen
Screeningundersøkt og smitteeksponert eller opphold i høyinsidensland siste 2 år	Alle	Tuberkulintest	Omslager eller superinfisert	Anbefale isoniazid i 6 måneder Lungerøntgen

Barn under 16 år som tuberkulintestes i forbindelse med immigrasjon eller miljøundersøkelser, bør få forebyggende kjemoterapi ved omslag eller superinfeksjon (tab 1). Ved patologiske funn på lungerøntgen, oppfattet som tuberkulose, bør det iverksettes full kjemoterapi.

Barn som tuberkulintestes som ledd i screeningundersøkelse i ungdomsskolen og som da er omslager eller superinfisert, anbefales forebyggende kjemoterapi dersom det er rimelig sikkert at barnet er nysmittet, dvs. at det har vært i kontakt med et individ med smitteførende tuberkulose eller har oppholdt seg i høyinsidensland i løpet av de siste to år før undersøkelsen. Høyinsidensland vil si alle land unntatt de vesteuropeiske, USA, Canada, Japan, Australia, New Zealand.

Forebyggende kjemoterapi bør iverksettes hos omslagere eller superinfiserte i andre høyrisikogrupper, slik som hos nære kontakter av smitteførende individ eller ved påvisning av fibrotiske lesjoner på lungerøntgen. Smitteeksponerte barn fra to år og oppover bør følges med tuberkulintesting og lungerøntgen i inntil tre måneder etter siste kontakt med smitteførende individ.

Behandling av tuberkuløs sykdom (kjemoterapi) bør startes der anamnese og/eller kliniske funn gir mistanke om tuberkulose og etter at adekvat prøvemateriale er sikret (tab 6, tab 7). Man skal ikke avvente bakteriologisk bekreftelse før behandlingen iverksettes. I utgangspunktet skal det gis fire medikamenter: rifampicin, isoniazid, pyrazinamid og etambutol. Dette regimet fortsettes i to måneder. Dersom sannsynligheten for resistens er minimal, kan man gi rifampicin, isoniazid og pyrazinamid de første to måneder. Eksempelvis vil det hos et barn som er smittet av en eldre person med reaktivert tuberkulose som ikke har vært i utlandet eller har utenlandsk bakgrunn, være minimal resistensrisiko. Det samme gjelder hvis det er kjent at indekspasientens basiller er følsomme for medikamentene. Deretter gis rifampicin og isoniazid i ytterligere fire måneder, eventuelt ti måneder ved meningitt, disseminert sykdom eller bein-/leddsykdom (tab 6). Intermitterende behandling kan gis to eller tre ganger ukentlig. Tre ganger (mandag, onsdag, fredag) anbefales av praktiske årsaker. Enkelt dosene justeres da opp (tab 7). Pasienten vil i regelen være smittefri etter to ukers behandling dersom bakteriene er følsomme.

Tabell 6

Forslag til behandling av tuberkulose hos barn (doseringer tabell 7)

Medikamenter				
			Resterende behandlings-	
Sykdomsgruppe	Vurder kortikosteroider ved	Første to måneder ¹ Direkte observert behandling	tid ¹ (eventuelt direkte observert behandling)	Total observert behandling)
Pulmonal tuberkulose	Respiratorisk distress	Isoniazid	Isoniazid	6 måneder
Lokalisert emfysem				
	Segmentale lesjoner	Rifampicin	Rifampicin	
Pyrazinamid				
Etambutol				
Pleural effusjon	Mediastinal forskyvning			
Tuberkuløs perikarditt	Konstriktiv perikarditt	Perikardvæske		
Lymfeknutesykdom				
Urogenital tuberkulose				
Disseminert sykdom	Alveolokapillært blokk			12 måneder
Tuberkuløs meningitt	Stadium II og III			
Bein- og leddsykdom				
• ¹ Ved kjent resistens hos indekspasient eller pasienten selv: Behandling i samsvar med resistenssvar. Konferer regionsykehus				

Tabell 7

De viktigste medikamentene ved behandling av tuberkulose hos barn, samt kombinasjonspreparater

Medikament	Daglig dose ¹ (mg/kg/dag)	3 ganger/uke ¹ (mg/kg/dose)	Administrasjonsform	Formulering	Preparatnavn
Hovedmedikamenter					
Isoniazid	5 – 10 ² (maks 300 mg)	15 (maks 900 mg)	Oral, intravenøs, intramuskulær	Tabletter 100 mg, Injeksjonsvæske 100 mg/ml Mikstur 20 mg/ml (lages ved Rikshospitalets apotek, lagervare)	Isoniazid

Rifampicin	10 – 20 ² (maks 600 mg)	10 (maks 600 mg)	Oral, intravenøs	Kapsler 150 mg, 300 mg Tabletter 450 mg, 600 mg Mikstur 20 mg/ml Injeksjonsvæske 300 mg ampuller	Rimactan
Pyrazinamid	15 – 30 (maks 2 g)	50 – 70 (maks 3 g)	Oral	Mikstur 100 mg/ml (lages ved Rikshospitalets apotek, ikke lagervare)	Zinamide Pyrazinamid
Etambutol	15 (maks 2,5 g)	25 – 30 (maks 2,5 g)	Oral, intramuskulær, intravenøs	Tabletter 100 mg, 400 mg Injeksjonsvæske 100 mg/ml	Myambutol
				Mikstur 50 mg/ml (lages ved Rikshospitalets apotek, ikke lagervare)	Etambuto
Vitamin:					
Pyridoxin	10 mg pyridoxin per 100 mg isoniazid	–	Oral	Tabletter 40 mg	Afi-B ₆
Kombinasjonspreparater					
Rifampicin 120 mg, isoniazid 50 mg, pyrazinamid 300 mg			Oral	Tabletter	Rifater
Rifampicin 150 mg, isoniazid 100 mg			Oral	Tabletter	Rifinah-150
Rifampicin 300 mg, isoniazid 150 mg			Oral	Tabletter	Rifinah-300
<ul style="list-style-type: none"> ¹ Dosering uavhengig av administrasjonsform ² Amerikansk litteratur anbefaler høyeste dose (7 – 9), mens europeisk litteratur anbefaler laveste (6, 10). Dosering av isoniazid over 10 mg/kg/dag kombinert med rifampicin øker risikoen for leverbivirkninger 					

Rikshospitalets apotek står for distribusjon av alle antituberkuløse medikamenter i Norge. Medikamentene bør forskrives til den som har ansvar for gjennomføringen av behandlingen, ikke til pasienten. Medikamentenes formular, konsentrasjoner og styrker er angitt i tabell 7. Det finnes kombinasjonspreparater for tre av medikamentene. Bruk av disse gjør monoterapi umulig, noe som forebygger resistens. Antall tabletter per dag blir dessuten mindre, noe som bedrer pasientmedvirkningen. Dersom tuberkelbakteriene hos barnets smittekilde har redusert følsomhet eller behandlingsresponsen uteblir, bør pasienten henvises til regionsykehus. Behandlingen ved resistens styres ut fra bakterienes følsomhetsprofil eller ut fra epidemiologiske forhold dersom bakteriene ikke lar seg påvise. For behandling av resistent og multiresistent tuberkulose vises til spesiallitteratur (18).

Oppfølging

Tabell 8

Forslag til diagnostikk og oppfølging av barn med mistenkt tuberkulose

Stadium	Tidspunkt	Tiltak	Ansvarlig instans	Melding
Mistanke om smitte (smitteoppsporing)		Henvisning til poliklinikk: Barneavdeling eller diagnosestasjon. (telefon og brev)	Kommunehelsetjenesten	Omslagere som behandles skal meldes nominativt til MSIS
Mistanke om sykdom	Epidemiologiske forhold Positiv pirquetprøve Kliniske funn Patologisk lungerøntgen	Henvisning til innleggelse i barneavdeling Første muntlige kontakt mellom første- og annenlinjetjenesten: Smitteoppsporing Planlegge behandling	Kommunehelsetjenesten Barneavdeling Diagnosestasjon	Nominativ melding til MSIS av tuberkulose pasient

Diagnostikk	Positiv pirquetprøve Kliniske funn Patologisk røntgen thorax	Ekspektoratprøver (hvis mulig) Gastrisk aspirat Bronkoalveolær lavage Ev. prøver fra andre kropps væsker/vev Øyelege (før etambutol) Visuelle reaksjonspotensialer VEP) (før etambutol) Blodprøver: Hematologi, lever enzym, nyrefunksjon, humant immunsiviktvirus	Barneavdeling Nevrofysiolog
Smitteoppsporing	Ved innleggelse (om ikke smitteoppsporing var grunnlaget for diagnosen)	Miljøundersøkelser	Smittevernansvarlig kommunelege
Planlegge behandlingsopplegg	Diagnostikk fullført Behandling besluttet iverksatt	Informasjons-/samarbeidsmøte: Barnelege Smittevernansvarlig kommunelege (ev. delegert til avdelingssykepleier, hjemmebasert omsorg, helsesøster) Tolk Foreldre (ev. pasient)	Barneavdeling
Behandling		Rekvirering av legemidler fra Rikshospitalets apotek til behandlende helsepersonell	Barnelege (regionnivå ved multiresistente bakterier) "Melding om igangsetting av behandling for tuberkulose" (sendes ut av Statens helseundersøkelser etter mottatt første meldeskjema)
Behandlingskontroll	Første 2 måneder	Direkte observert behandling (til alle barn)	Smittevernansvarlig kommunelege
Kontroll	1 måned etter behandlingsstart	Klinisk kontroll Blodprøver på indikasjon Henvise til VEP v/etambutolbruk	Barnelege
Øyekontroll	6 uker etter behandlingsstart	VEP	Nevrofysiolog
Kontroll	2 måneder etter behandlingsstart	Klinisk kontroll Blodprøver på indikasjon Øyekontroll v/etambutolbruk Fortsatt direkte observert behandling?	Barnelege Øyelege
Kontroll	3 måneder etter behandlingsstart	Klinisk kontroll Blodprøver på indikasjon	Barnelege "Kontroll av tuberkulosebehandling" (sendes ut av Statens helseundersøkelser)
Kontroll	4. og 5. måned etter behandlingsstart	Månedlig kontroll av klinisk status	Barnelege, ev. delegert til kommunelege
Avsluttende kontroll (ved pulmonal tuberkulose)	6 måneder etter behandlingsstart	Lungerøntgen Ev. ekspektorat/gastrisk aspirat ¹ Informere pasient og pårørende om tegn til reaktivering	Barnelege
Sykdomsovervåking	9 måneder etter behandlingsstart		"Kontroll av tuberkulosebehandling" (sendes ut av Statens helseundersøkelser)

¹ Ved mikroskopipositivt ekspektorat eller gastrisk aspirat ved behandlingsstart

Blodprøver med tanke på hematologiske forhold, lever- og nyrefunksjon tas før behandling startes, slik at man har utgangsv verdier med tanke på ev. senere bivirkninger. Da bivirkningsfrekvensen hos barn er lav, er det kun nødvendig med blodprøver ved klinisk mistanke om dette under pågående behandling (7). Før behandling med etambutol startes, bør øyelege konsulteres. Det bør også avtales oppfølgingskontroll etter to måneder. Før behandlingsstart og etter seks ukers behandling anbefales også måling av visuelle reaksjonspotensialer. Familien må informeres om mulige bivirkninger av medisineren.

En skjematisk oversikt over diagnostisering og oppfølging av tuberkulose hos barn er vist i tabell 8. Når barnelegen har besluttet å starte behandling, bør det etableres muntlig kontakt mellom første- og annenlinjetjenesten i forhold til planlegging av smitteoppsporing og videre behandling. Sykehuset bør innkalle til møte med smittevernansvarlig

kommunelege eller den han/hun delegerer, f.eks. helsesøster eller avdelingssykepleier i hjemmebasert omsorg. Dessuten må pasient og pårørende, ev. tolk, innkalles. Møtet må avholdes før pasienten skrives ut fra barneavdelingen. Det har til hensikt å avklare hvem som skal sørge for at behandlingen blir gjennomført som foreskrevet, med forventet effekt og uten alvorlige bivirkninger. Smittevernansvarlig kommunelege har hovedansvar for å sikre adekvat oppfølging i primærhelsetjenesten. Helsesøster vil stå sentralt i forhold til miljøundersøkelser og gjennomføring av direkte observert behandling. Avdeling for hjemmebasert omsorg i kommunen kan også bistå ved gjennomføring av behandlingen. Dersom man under innleggelse i barneavdelingen mener at planen for oppfølging etter utskrivning er mangelfull, bør pasienten være innlagt inntil dette er avklart. Hvis en voksen person i samme familie er under tuberkulosebehandling ved lunge- eller infeksjonsmedisinsk avdeling, bør barnelegen ta kontakt med denne avdelingen for om mulig å samkjøre oppfølgingen. Kliniske kontroller bør i hovedsak foregå hos barnelege, eventuelt hos smittevernansvarlig kommunelege dersom praktiske forhold taler sterkt for dette. Under pågående behandling bør det avtales månedlige kontroller. P&ar

ing; disse kontrollene bør man ta opp pasientmedvirkning. Dersom man ikke overvåker medikamentinntaket de siste fire eller ti måneder av behandlingen, kan inntak av rifampicin kontrolleres ved å se på oransjefarging av urinprøve.

Diskusjon

Det formelle ansvaret for tuberkulosearbeidet i kommunen har smittevernansvarlig kommunelege (19). Barnelegene har hovedansvaret for ivaretagelsen av alvorlig syke barn, og dette bør etter vår mening også gjelde barn med tuberkuloseinfeksjon eller tuberkuløs sykdom. Infeksjonsmedisinere og lungeleger vil imidlertid ha mer erfaring med håndtering av behandling og oppfølging, og vil være nyttige samarbeidspartnere. Personalet ved Statens helseundersøkelser, Det sentrale tuberkuloseregister, vil også kunne brukes som rådgivende instans.

Studier har vist at direkte observert behandling øker andelen pasienter som fullfører, hindrer utvikling av resistens og trolig er kostnadseffektivt under varierende forhold (20, 21). Dette innebærer at denne behandlingsformen anbefales brukt under hele eller deler av behandlingstiden (6 – 10). Direkte observert behandling ble også anbefalt brukt de første to måneder av behandlingstiden i den norske offentlige utredning om tuberkulose fra 1998 (16). Vi støtter disse anbefalingene og mener man de to første måneder skal bruke direkte observert behandling med daglig eller intermitterende dosering. Tilsvarende behandlingsform bør også brukes de resterende fire eller ti måneder av behandlingstiden. Dette er en fase der pasienten ofte er symptomfri, noe som bidrar til økt risiko for svikt i gjennomføringen av foreskrevet behandling.

Forebyggende behandling har vist seg effektivt (8, 22). Da de minste barna har risiko for utvikling av alvorlig tuberkuløs sykdom, har man i USA og Storbritannia endt opp med å anbefale dette. I lungelegenes anbefalinger fra 1998 er barnepopulasjonen delt inn i ulike aldersgrupper, og forebyggende behandling styres etter dette (11): For barn under tre år med omslag anbefales full kjemoterapi som ved pulmonal tuberkulose pga. større risiko for utvikling av alvorlige former av tuberkulose, som miliærtuberkulose og meningitt, i denne aldersgruppen. Man anbefaler imidlertid ikke kjemoprofylakse ved smitteeksposisjon. I de amerikanske, britiske og europeiske retningslinjene anbefaler man standard kjemoprofylakse eller forebyggende kjemoterapi også for de minste barna på bakgrunn av den antatt lave bakteriemengden som finnes før barnet blir sykt (6 – 10). Behandlingen anbefales startet allerede ved erkjent smitteeksposisjon. Effekten av denne politikken synes veldokumentert, og vi mener derfor den bør være gjeldende også i Norge. Vi går dermed bort fra lungelegenes anbefaling om full kjemoterapi ved omslag hos barn under tre års alder.

Anbefalinger vedrørende regimer ved forebyggende behandling varierer noe, idet man i USA anbefaler monoterapi med isoniazid i 6 – 12 måneder (8), mens man i Storbritannia anbefaler monoterapi med isoniazid i seks måneder, alternativt isoniazid og rifampicin i tre måneder (6). Regimene betraktes som likeverdige i forhold til effekt. Vi har valgt å anbefale isoniazid i seks måneder, slik man også gjør det i den europeiske anbefalingen (10).

Kjemoterapiens varighet er gjenstand for diskusjon, men tendensen går i retning av kortere kurer. I USA behandler man alle former for tuberkulose i seks måneder, bortsett fra tuberkuløs meningitt, disseminert sykdom og bein-/leddtuberkulose, som behandles i 9 – 12 måneder (7 – 9). I Storbritannia anbefaler man 12 måneders behandling kun ved tuberkuløs meningitt, mens man for alle andre former for følsom tuberkulose anbefaler seks måneders behandling (6). I praksis brukes imidlertid 12 måneders behandling for disseminert sykdom og bein-/leddtuberkulose også i Storbritannia (Vas Novelli, Great Ormond Street Hospital, London; personlig meddelelse). Møtets anbefalinger er i tråd med amerikanske retningslinjer og britisk praksis (tab 6).

Etambutol kan gi retrobulbær nevratt som doseavhengig bivirkning. Det er beskrevet en tidlig toksisk nevratt som gir en irreversibel optikusatrofi i løpet av de første 1 – 3 måneder av behandlingen (23). I tillegg forekommer en reversibel senbivirkning etter 3 – 6 måneders behandling. Det er vanskelig å gjennomføre gode synsundersøkelser hos barn, og man har derfor frarådet bruk av etambutol til barn under 5 – 6 år. Det finnes imidlertid ingen gode studier som bekrefter at dette er en rasjonell holdning (24, 25). For å følge eventuell nevrattutvikling kan man før behandlingsstart undersøke visuelle reaksjonspotensialer (26). Testen gjentas etter seks ukers behandling for å se om det har tilkommet forsinkelse i potensialoverføringen. I så fall indikerer dette begynnende nevratt, og etambutolbehandlingen må avbrytes. På denne måten vil man kunne unngå irreversibel skade. Med disse forholdsregler kan man etter vår oppfatning bruke preparatet også til barn under fem år. Alternativet ville være bruk

av streptomycin, som også har alvorlige bivirkninger. I Storbritannia brukes streptomycin som intramuskulære injeksjoner ved noen sykehus hos barn under ett år (Vas Novelli, Great Ormond Street Hospital, London; personlig meddelelse).

Hovedmålet for tuberkulosearbeidet i Norge er utryddelse av tuberkulose innen år 2015 (16). Skal dette målet nås, må barneleger og annet helsepersonell ha tuberkulose med blant differensialdiagnosene, særlig hos innvandrerbarn og - ungdom, men også blant norskfødte barn med uklare sykdomsbilder. Kun ved tidlig diagnostikk og adekvat medikamentell behandling kan vi forhindre mortalitet, morbiditet, økt sykdomsspredning og resistensutvikling.

Møtet ble støttet av Barnemedisinsk avdeling, Ullevål sykehus, samt legemiddelfirmaene Glaxo Wellcome og Wyeth Lederle.

Som eksterne ressurspersoner deltok Vas Novelli fra Great Ormond Street Hospital i London og Einar Heldal, Det sentrale tuberkuloseregister, Statens helseundersøkelser.

Øvrige deltakere var: Terje Alsaker, Rakel Bakke, Petter Brandtzæg, Erik Bøhler, Mohamed Guled Farah, Hans Olav Fjærli, Siv Fredly, Martin Handeland, Nils Johnsen, Claus Klingenberg, Helene Lindvik, Odd Due Lund, Iren Mattews, Claus Møller, Annette Onken, Britt Torunn Skadberg, Frøydis Stornes, Mary Fleming Tollefsen og Karl-Olaf Wathne.

Vi takker Erik Bøhler, Einar Heldal, Claus Klingenberg, Claus Møller og Jon Steen-Johnsen for verdifulle kommentarer til manuskriptet.

LITTERATUR

1. World Health Organization. Global tuberculosis programme. Global Tuberculosis Control. Genève: WHO, 1999.
2. WHO Tuberculosis Programme: framework for effective tuberculosis control. WHO/TB/94.179. Genève: WHO, 1994.
3. Starke JR. Tuberculosis in infants and children. I: Schlossberg D. Tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections. Kap 29. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999.
4. Inselmann LS. Tuberculosis in children: an update. *Pediatric Pulmonology* 1996; 21: 101 – 20.
5. Heldal E. Tuberkuløs sykdom i Norge 1999. MSIS-rapport 2000; 28: 17.
6. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. *Thorax* 1998; 53: 536 – 48.
7. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Chemotherapy for tuberculosis in infants and children. *Pediatrics* 1992; 89: 161 – 5.
8. American thoracic society. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1359 – 74.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Initial therapy for tuberculosis in the era of multidrug resistance: recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1993; 42 (RR-7): 1 – 8.
10. Migliori GB, Raviglione MC, Schaberg T, Davies PDO, Zellweger JP, Grzemska M et al. Tuberculosis management in Europe. *Eur Respir J* 1999; 14: 978 – 92.
11. En utredning ved tuberkuloseutvalget, Norsk forening for lungemedisin. Tuberkulose, oppfølging, utredning og behandling. 2. utg. Oslo: Norsk forening for lungemedisin, 1998.
12. Bjartveit K, red. Kontroll av tuberkulose. Oslo: Statens helseundersøkelser, Statens helsetilsyn, 1996.
13. Olbjørn C, Bjørnvold M, Wathne K-O, Gaustad P, Abrahamson TG. Tuberkulose hos barn i Norge – diagnostiske utfordringer *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 1721 – 5.
14. Starke JR. Tuberculosis. I: Oski FA, red. Principles and practice of pediatrics. Philadelphia: Lippincott, 1994: 1244 – 59.
15. Øvreberg K. Tuberkulinprøving. I: Bjartveit K, red. Kontroll av tuberkulose. Oslo: Statens helseundersøkelser, Statens helsetilsyn, 1996: 92 – 101.
16. Norges offentlige utredninger. Utryddelse av tuberkulose? Strategi for fremtidig tuberkulosekontroll. NOU 1998: 3. Oslo: Statens forvaltningstjeneste, Seksjon statens trykning, 1998.
17. Vallejo J, Ong L, Starke J. Clinical features, diagnosis and treatment of tuberculosis in infants. *Pediatrics* 1994; 94: 1 – 7.

18. Telzak EE, Sepkowitz KA. Therapy of multidrug-resistant tuberculosis. I: Schlossberg D. Tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections. Kap. 7. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999.
 19. Sosial- og helsedepartementet/Statens helsetilsyn. Forskrift om tuberkulosekontroll. Oslo: Statens forvaltningstjeneste, Seksjon statens trykning, 1996.
 20. Starke JR. Directly observed therapy for tuberculosis in children. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1999; 18: 131 – 5.
 21. Patterson PE, Kimerling ME, Bailey WC, Dunlap NE. Chemotherapy of tuberculosis. I: Schlossberg D. Tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections. Kap. 6. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999.
 22. Comstock GW, Geiter LJ. Prophylaxis. I: Schlossberg D. Tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections. Kap. 9. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999.
 23. Karnik AM, Al-Shamali MA, Fenech FF. A case of ocular toxicity to ethambutol – an idiosyncratic reaction? *Postgrad Med J* 1985; 61: 811 – 3.
 24. Trébucq A. Should ethambutol be recommended for routine treatment of tuberculosis in children? A review of the literature. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997; 1: 12 – 5.
 25. Graham SM, Daley HM, Banerjee A, Salaniponi FM, Harries AD. Ethambutol in tuberculosis: time to reconsider? *Arch Dis Child* 1998; 79: 274 – 8.
 26. Kumar A. Visual evoked response (VER) in ocular ethambutol toxicity. *Natl Med J India* 1999; 12: 193 – 4.
-

Publisert: 10. januar 2001. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 11. juli 2026.